慢性肾衰竭

(chronic renal failure, CRF)

慢性肾衰竭的概念
(Concept of chronic renal failure)

各种慢性肾脏疾病引起肾单位进行性、不可逆破坏，以致残存的肾单位不足以充分排除代谢废物和维持内环境稳定，导致水、电解质和酸碱平衡紊乱，代谢产物在体内积聚，以及肾内分泌功能障碍，并伴有一系列临床症状的病理过程，称为慢性肾衰竭。

一、病因

✱ 原发性肾脏疾病

- 肾小球疾病（如慢性肾小球肾炎等）
- 肾小管间质疾病（慢性肾盂肾炎等）
- 肾血管疾病（如高血压性肾小动脉硬化）
- 尿路慢性梗阻（尿路结石等）

✱ 继发于全身性疾病

糖尿病肾病；高血压性肾损害；过敏性紫癜肾炎；狼疮性肾炎等。

二、发展过程

慢性肾脏病（CKD）的分期

分期	描述	GFR[ml/(min•1.73m^2)]
1	肾损伤（蛋白尿、镜下血尿），GFR正常或增加	≥90
2	肾损伤（蛋白尿、镜下血尿），GFR轻度降低	60～89
3	肾功能不全，GFR中度降低	30～59
4	CRF，GFR严重降低	15～29
5	CRF、ESRD	<15或透析

三、发病机制

CRF进行性发展有多种病理生理过程参与，这一系列过程的相互作用、共同发展，导致有功能肾单位不断减少。

（一）原发病的作用

（二）继发性进行性肾小球硬化

（三）肾小管-间质损伤

三、发病机制

(一)原发病的作用

- 炎症反应：慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、肾结核
- 缺血：肾小动脉硬化症、结节性动脉周围炎
- 免疫反应：膜性肾小球肾炎、肾毒性血清性肾炎、系统性红斑狼疮
- 尿路梗阻：尿路结石、前列腺肥大
- 大分子沉积：淀粉样变性

三、发病机制

CRF进行性发展有多种病理生理过程参与，这一系列过程的相互作用、共同发展，导致有功能肾单位不断减少。

（一）原发病的作用

（二）继发性进行性肾小球硬化

（三）肾小管-间质损伤

三、发病机制

(二)继发性进行性肾小球硬化

1. 健存肾单位血流动力学的改变

疾病 ⟶ 肾单位受损丧失功能 ⟶ GFR ↓

健存肾单位代偿 ⟶ GFR ↑

1960年，Bricker提出“健存肾单位假说”

思考题：

CRF发展到一定阶段，即使原始病因已去除，有功能的肾单位仍进行性减少，病情加重，为什么？

三、发病机制

(二)继发性进行性肾小球硬化

1. 健存肾单位血流动力学的改变

肾脏病变 ✕

肾单位破坏

↓

健存肾单位血流增加

↓

肾小球毛细血管血压↑

↓

GFR↑

↓

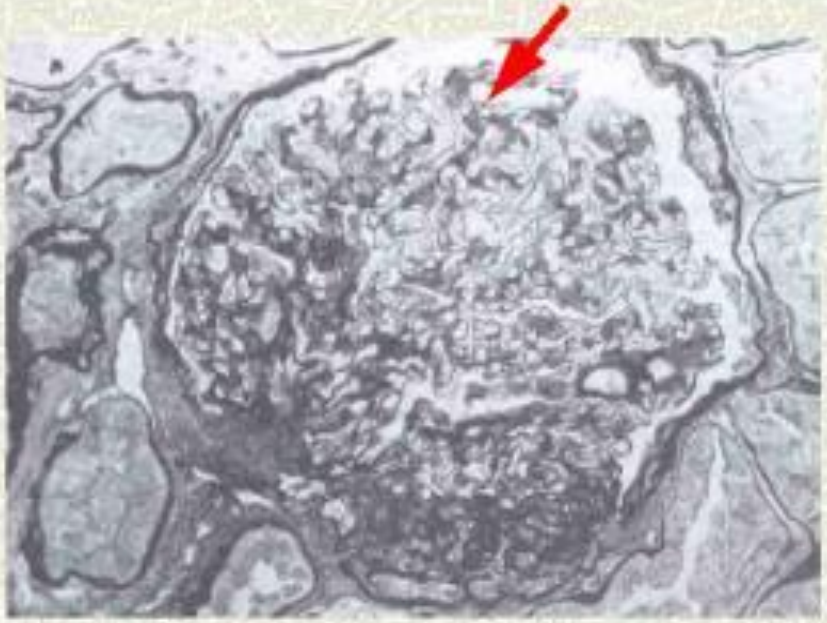
肾小球高压力、高灌注、高滤过

↓

肾小球硬化 —— “肾小球过度滤过假说”

Mechanisms of progression of chronic renal disease

- Structural: hyperthrophy of the remaining nephrons



正常肾单位　　健存肾单位肥大

unilat. kidney agenesis, LM 390x

三、发病机制

(二)继发性进行性肾小球硬化

2. 系膜细胞增殖和细胞外基质产生增多

体内外的多种物质：内毒素、免疫复合物、糖基化终末产物、炎症介质、细胞因子

⇩

肾小球系膜细胞增殖、释放多种细胞因子

⇩

细胞外基质产生增加并沉积

⇩

肾小球纤维化、硬化

三、发病机制

CRF进行性发展有多种病理生理过程参与，这一系列过程的相互作用、共同发展，导致有功能肾单位不断减少。

（一）原发病的作用

（二）继发性进行性肾小球硬化

（三）肾小管-间质损伤

三、发病机制

(三)肾小管-间质损伤

肾小管肥大或萎缩，肾小管管腔内细胞显著增生、堆积，堵塞管腔，间质炎症与纤维化 。机制如下：

- 慢性炎症：单核-*巨噬细胞*浸润是重要病理表现

  →活性氧、NO、炎性因子→损伤肾固有细胞、细胞外基质聚积

  →转化生长因子β→肾小管上皮细胞分化→肾间质纤维化

- 慢性缺氧：终末期肾脏疾病的最后共同通路

  氧化应激、代谢需求增加、RAS局部激活→肾小管间质缺氧→纤维化、凋亡

- 肾小管高代谢：残留肾小管重吸收及分泌明显增强，代谢亢进，耗氧量↑、自由基生成↑

三、发病机制

CRF进行性发展有多种病理生理过程参与，这一系列过程的相互作用、共同发展，导致有功能肾单位不断减少。

（一）原发病的作用

（二）继发性进行性肾小球硬化

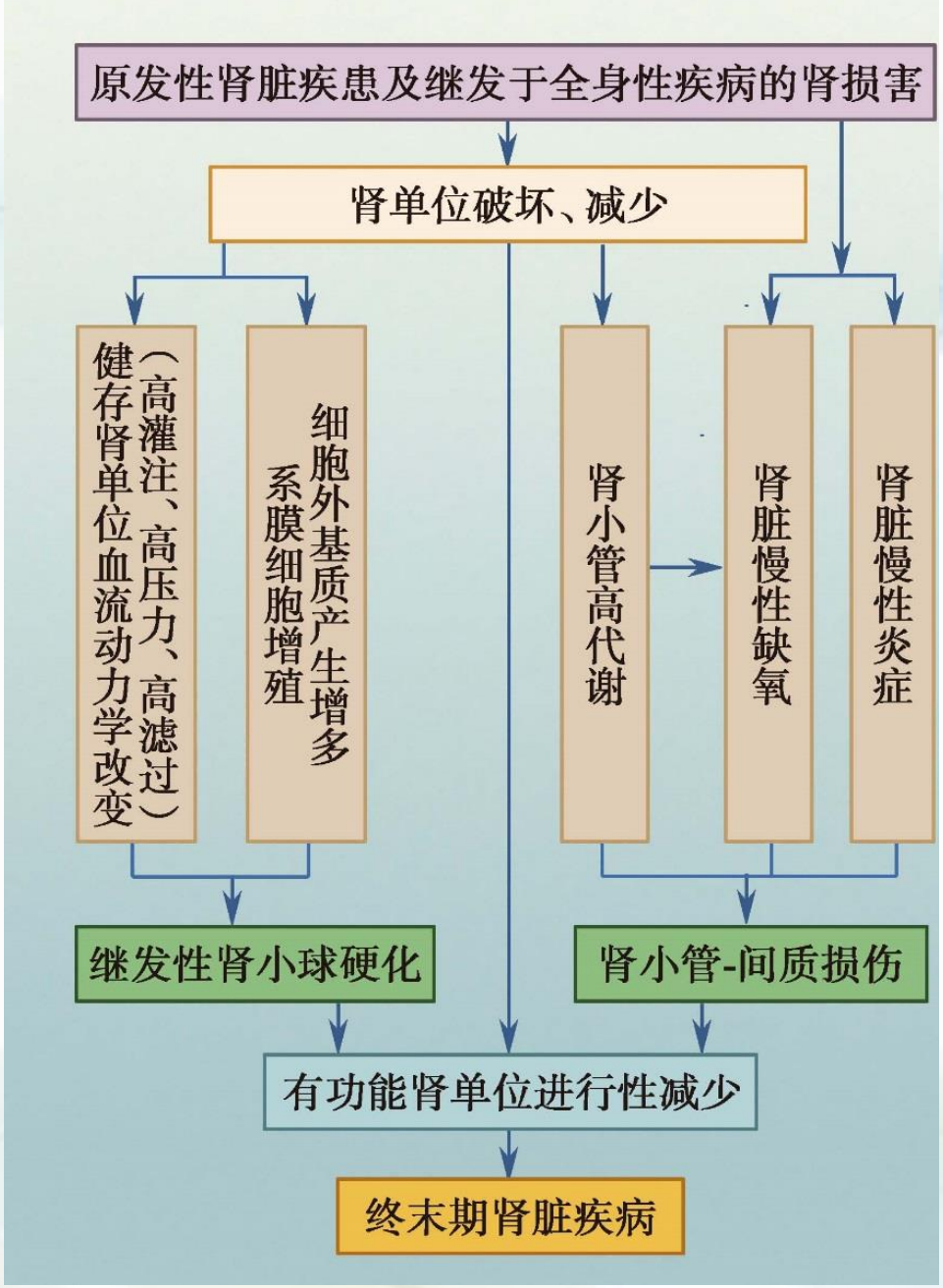
（三）肾小管-间质损伤

另外，还有许多因素可加重慢性肾衰的进展：

- **蛋白尿**：损害肾小管细胞、肾间质，激活近曲小管上皮细胞→蛋白应激反应→炎症和血管活性基因表达上调(MCP-1、ET)

- **高血压**：既是肾脏疾病发展过程中的一种表现和结果，也是加重肾脏疾病进展的独立危险因素。

- **高脂血症**：
  - 动脉粥样硬化
  - 产生活性氧、释放多种细胞活性因子和各种蛋白酶→损伤内皮细胞功能、肾小球内纤维素沉积
  - 脂蛋白在肾小球系膜区沉积→系膜细胞→细胞外基质→**巨噬细胞**聚集和活化→炎症因子生成→小管间质炎症


原发性肾脏疾患及继发于全身性疾病的肾损害
肾单位破坏、减少
健存肾单位血流动力学改变（高灌注、高压力、高滤过）
细胞外基质产生增多
系膜细胞增殖
肾小管高代谢
肾脏慢性缺氧
肾脏慢性炎症
继发性肾小球硬化
肾小管-间质损伤
有功能肾单位进行性减少
终末期肾脏疾病

慢性肾衰竭的发病机制

四、机能代谢变化

（一）泌尿功能障碍

1、尿量的变化

- 夜尿：CRF早期表现
- 多尿：成人24h尿量超过2000ml

  1. 残存肾单位过度滤过、原尿流速增快
  2. 渗透性利尿
  3. 肾浓缩功能障碍
- 少尿：CRF晚期表现

2、尿渗透压的变化

正常尿比重为1.003~1.030。

- 早期，低渗尿：尿比重≦1.020
  （浓缩功能↓，稀释功能正常）
- 晚期，等渗尿：尿比重固定在1.008~1.012
  （浓缩功能↓，稀释功能↓）

3、尿成分的改变

(1) 蛋白尿：蛋白直接损伤肾小管

(2) 血尿、脓尿

(3) 管型尿

WBC in Urine

3、尿成分的改变

(1) 蛋白尿：蛋白直接损伤肾小管

(2) 血尿、脓尿

(3) 管型尿

Granular Cast (顆粒管型)

（二）氮质血症 (NPN↑)

◆**血浆尿素氮(BUN)**：

➢BUN与肾小球滤过率密切相关，但不呈线性关系；

➢BUN还受外源性(蛋白质摄入量)和内源性(感染、肾上腺皮质激素的应用、胃肠[illegible]影响。

◆**血浆肌酐**[illegible] – 133 μmol/L，当其>[illegible]入失代偿期。

➢血肌酐含量不受[illegible]摄入量的影响，

➢内生肌酐清除率与GFR的变化呈平行关系。

内生肌酐清除率=尿肌酐×每分钟尿量/血肌酐

◆**血浆尿酸氮**：肾远曲小管分泌尿酸增多、肠道尿酸分解增强，血浆尿酸氮轻度升高。

（三）水、电解质和酸碱平衡紊乱

1.1、水代谢障碍

浓缩和稀释功能障碍

↓

水代谢调节能力降低

→ 进水不足致脱水
血容量减低

→ 进水过量致水潴留
水肿、水中毒

（三）水、电解质和酸碱平衡紊乱

1.2、钠代谢障碍

- 进展中：摄入↓→低钠血症

  肾小管重吸收钠减少：

  渗透性利尿、

  原尿流速加快、

  甲基脲抑制Na^+重吸收、

  呕吐、腹泻使机体失钠

- 晚期：摄入↑→钠潴留

2、钾代谢障碍

早期：正常

或低钾血症

晚期：高钾血症(GFR<10ml/min)

3.镁代谢障碍：高镁血症

- 尿量减少，镁排出障碍
- 硫酸镁降低血压或导泻

高镁血症的表现：

恶心、呕吐、血管扩张、全身乏力、中枢神经系统抑制；

血清镁浓度>3mmol/L，导致反射消失、呼吸麻痹、神志昏迷、心跳停止

- 血清镁正常值：0.8～1.0mmol/L。
- 血清镁浓度高于1.25mmo1/L时称为高镁血症

4、钙磷代谢障碍

▲高磷血症

▲低钙血症

高血磷：血清磷>1.6mmol/L

高血磷

GFR下降，使血磷排出减少

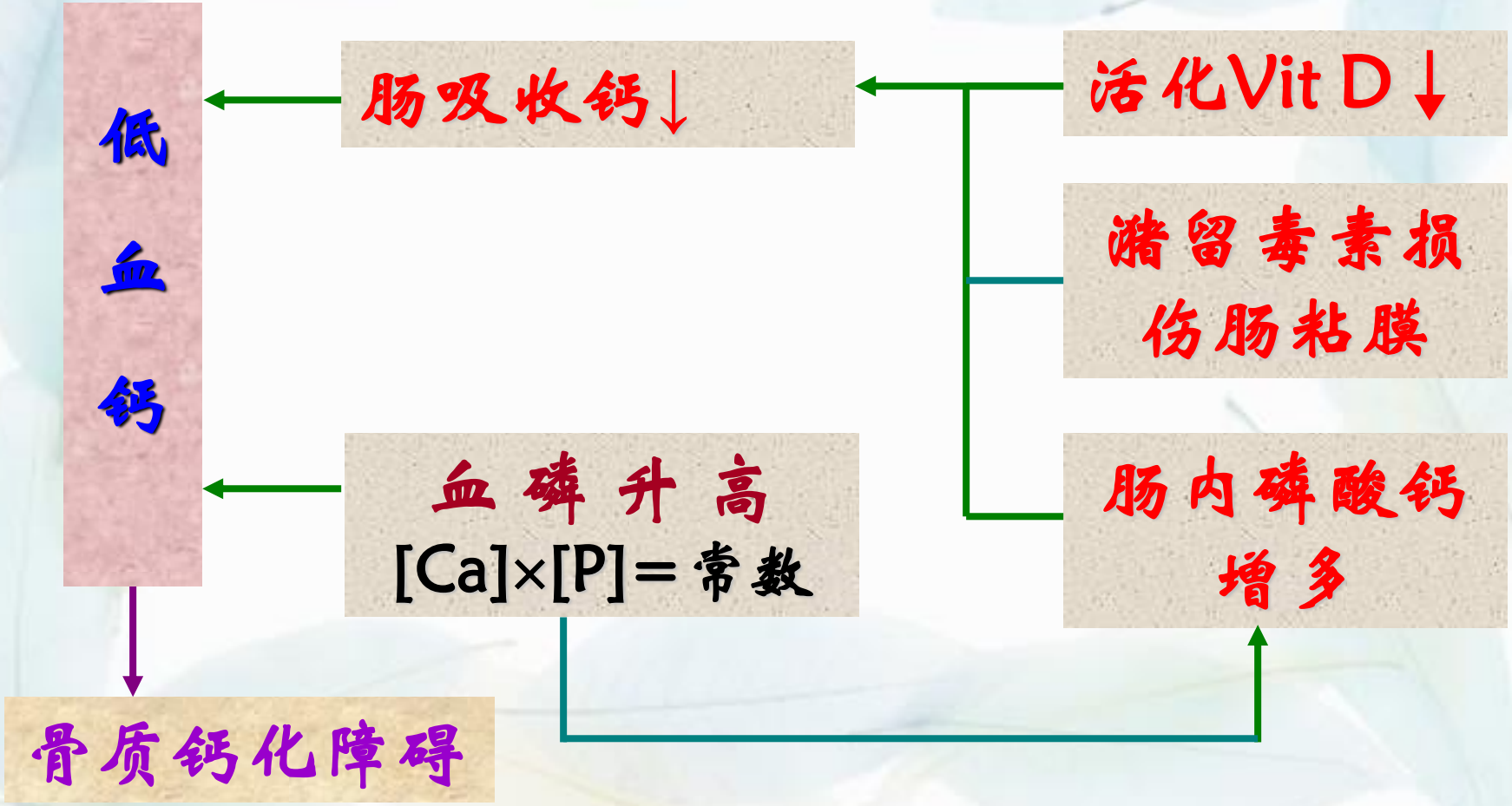
继发性甲状旁腺功能亢进，PTH增多

抑制近曲小管重吸收磷
促进肾排磷

促进骨盐溶解
骨磷释放增多

GFR极度下降时，形成恶性循环！

低血钙：血清钙<2.25mmol/L。



5、代谢性酸中毒　AG如何变化？

- 早期：

  肾小管泌酸保碱功能障碍

- 晚期：

  GRF↓↓，固定酸排泄障碍

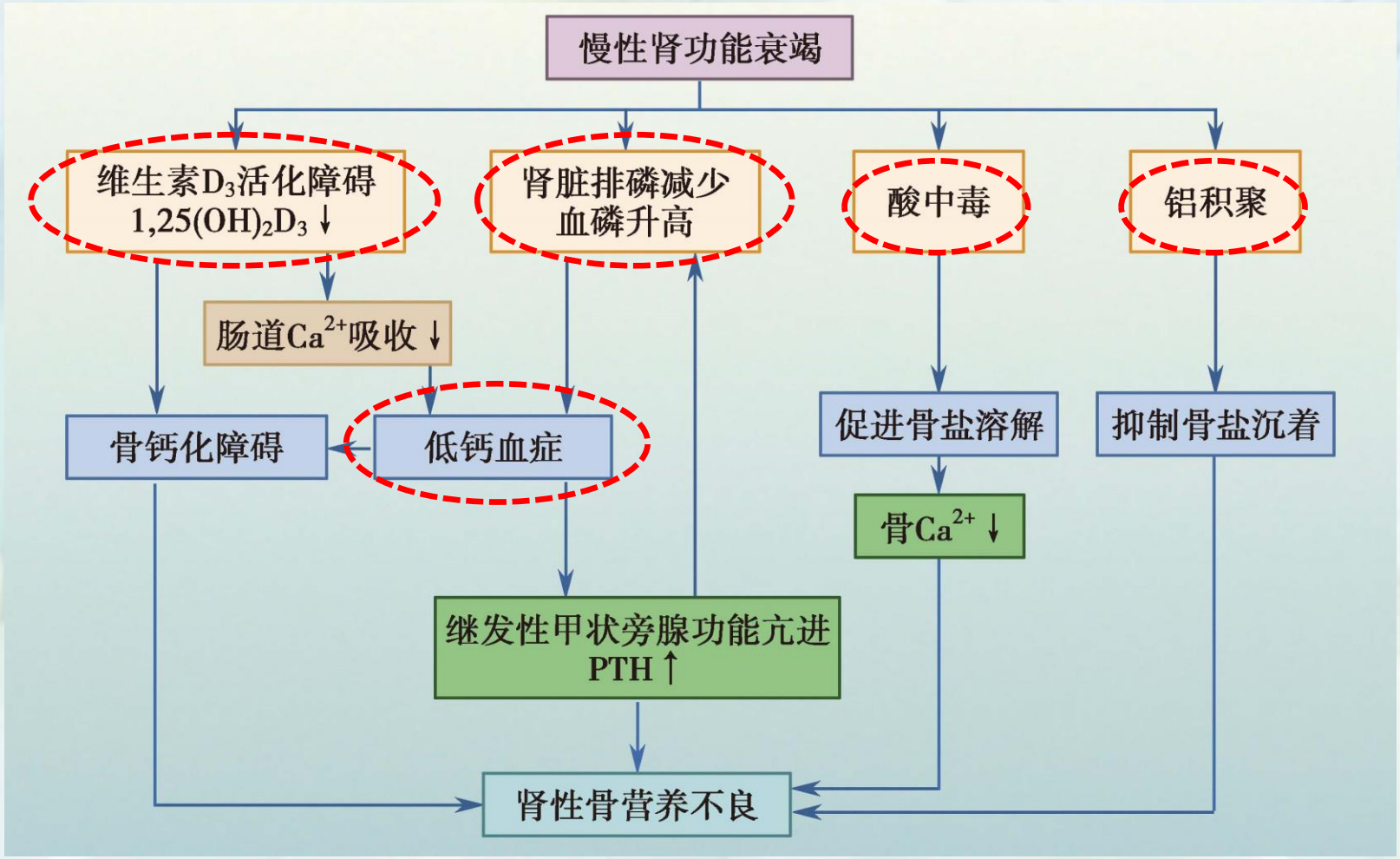
（四）肾性骨营养不良

儿童：佝偻病

成人：骨软化、骨质疏松、纤维性骨炎

发生机制

1. 血磷↑、血钙↓
2. PTH↑：溶骨，骨质脱钙，骨质疏松
3. 1, 25$(OH)_2D_3$↓
4. 酸中毒
5. 铝积聚：抑制骨盐沉着，干扰骨质形成过程；抑制成骨细胞的功能，引起再生障碍性骨病.

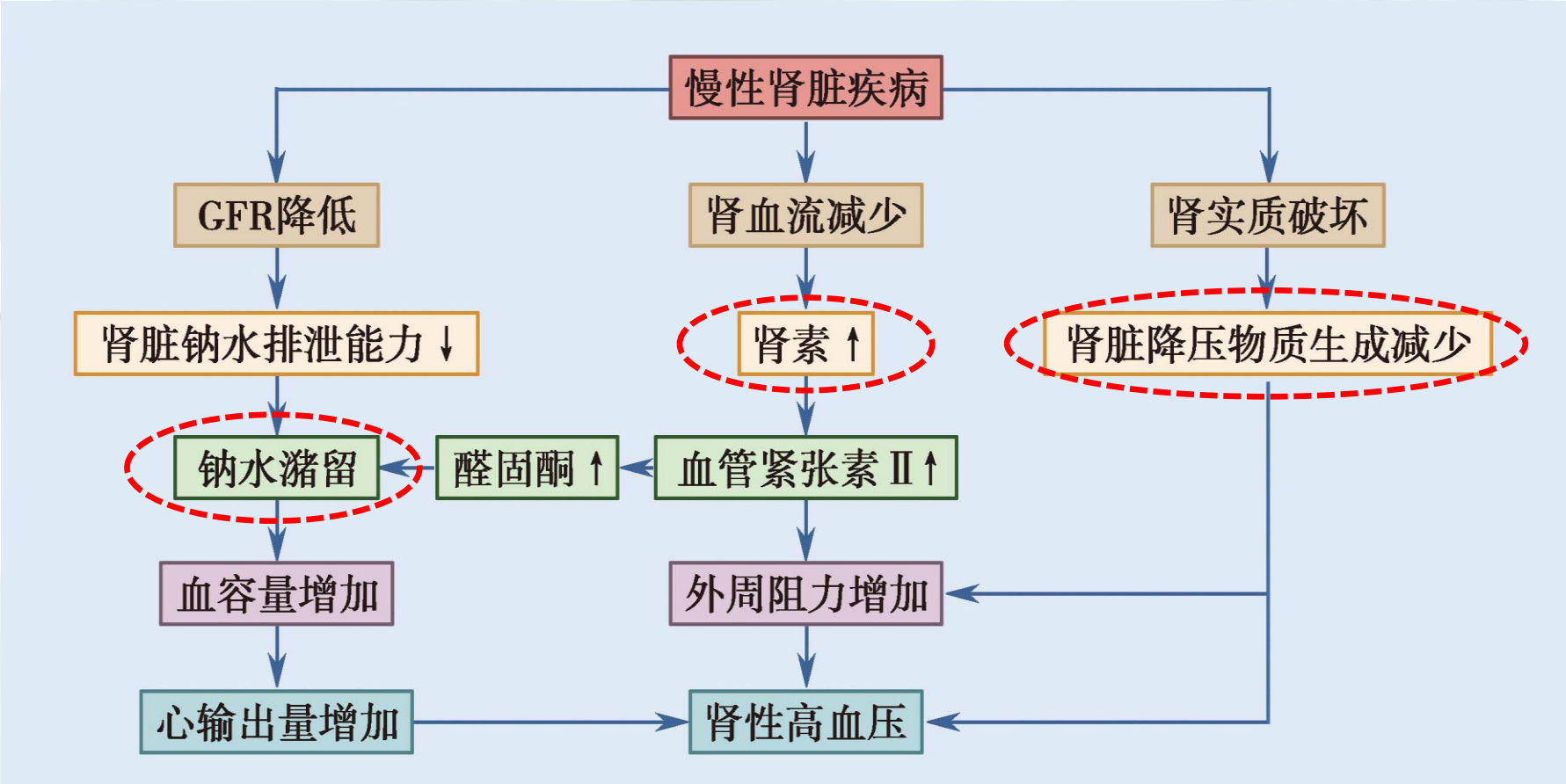


肾性骨营养不良发生机制

（五）肾性高血压

机制：

1. 钠水潴留--钠依赖性高血压
2. RAS活动↑--肾素依赖性高血压
3. 肾减压物质生成↓--PGA_2↓；PGE_2↓



肾性高血压发生机制示意图

（六）肾性贫血与出血倾向

1. 肾性贫血

机制：1. 促红素生成↓

2. 骨髓造血功能受抑制

3. RBC破坏增加

4. 出血

5. 铁，叶酸吸收减少或利用障碍

2、出血倾向

目前多数学者认为是主要由于血小板功能障碍,如血小板粘附和聚集功能下降、血小板第三因子释放减少等。

此外,部分患者血小板数量减少,也可能是出血的原因之一。

慢性肾衰与尿毒症的防治原则

- 防治原发病
- 避免和消除加速肾疾病进展的因素
- 饮食疗法：低蛋白、低磷、高热量
- 透析疗法
- 肾移植

尿毒症 (uremia)

- 概念
- 发病机制
- 机能代谢变化
  - 各系统功能障碍和物质代谢紊乱
  - 集各系统症状于一身

尿毒症 (uremia)

概念

急、慢性肾衰发展到最严重阶段，由于肾单位大量破坏，除存在水、电解质、酸碱平衡紊乱和肾脏内分泌功能失调外，还有代谢终末产物和毒性物质在体内大量潴留，从而引起一系列自体中毒症状的综合征。

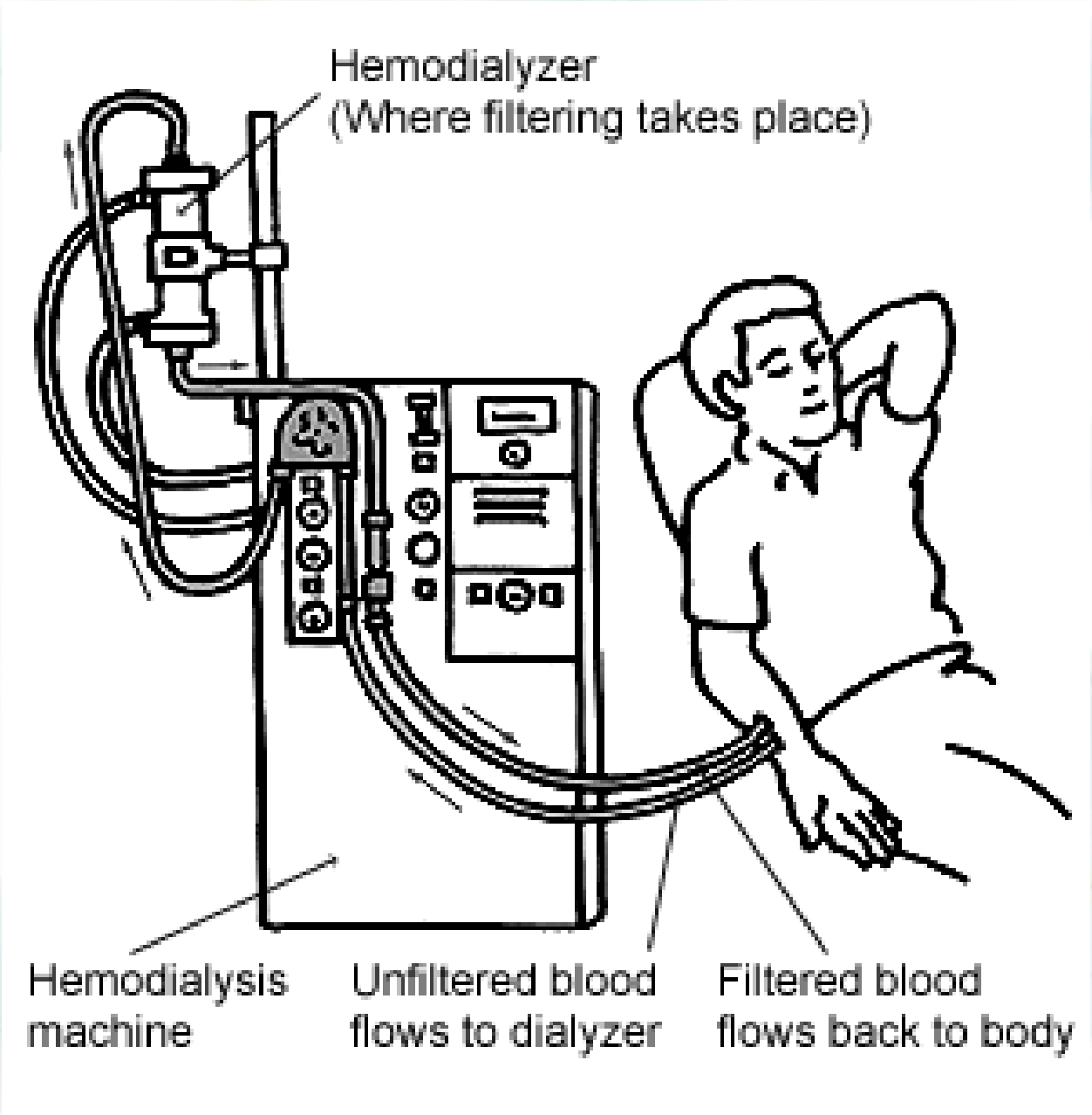
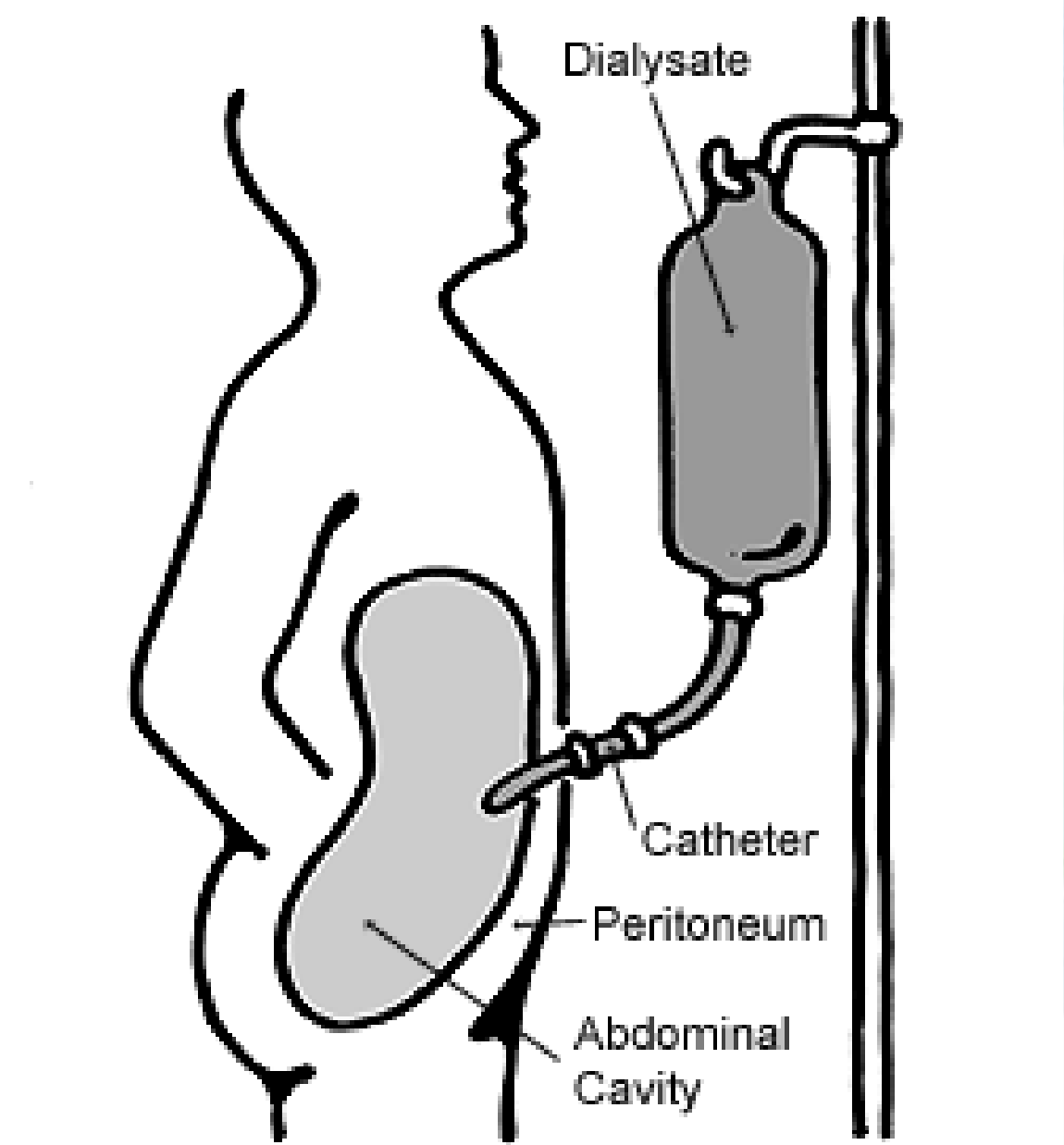
- 发病机制--尿毒症毒素的作用

※尿毒症毒素的种类和作用

- PTH
- 胍类化合物
- 尿素
- 胺类
- 中分子毒素
- 其他物质

Thanks

血透示意图


Hemodialyzer
(Where filtering takes place)
Hemodialysis machine
Unfiltered blood flows to dialyzer
Filtered blood flows back to body

腹透示意图